

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA TITULACIÓN
DEL CD4 EN MUJERES GESTANTES VIH POSITIVAS EN EL HOSPITAL
GINECO-OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

DR. CARLOS ANDRÉS ESPINOSA BEDÓN

Director: Dr. EDISON CHAVES ALMEIDA

QUITO, 2011

CAPITULO I

TABLA DE CONTENIDOS	PÁGINAS
Portada	
Dedicatoria	5
Agradecimiento	6
Lista de tablas	7
Lista de gráficos	9
Resumen	10
Abstract	11
Introducción	12

CAPITULO II

Revisión Bibliográfica	16
Justificación	31
Problemas de investigación	32
Objetivos	32
Hipótesis	33

CAPITULO III

Materiales y métodos	34
Tipo de estudio	34
Operacionalización de las variables	35
Universo	41
Procedimiento de recolección de información	42
Plan de análisis de datos	42

Aspectos Bioéticos	43
---------------------------	-----------

CAPITULO IV

Resultados	44
-------------------	-----------

CAPITULO V

Discusión	61
------------------	-----------

Conclusiones	63
---------------------	-----------

Recomendaciones	67
------------------------	-----------

Bibliografía	69
---------------------	-----------

DEDICATORIA

“A mis padres, mis hermanos y Ximena”

AGRADECIMIENTO

A todas la personas que han colaborado en mi formación humana y profesional, a mi familia cuyo apoyo incondicional durante todas las etapas de mi vida hicieron de ésta una meta más por alcanzar.

Quiero agradecer de forma especial al Dr. Walter Moya quien desde el primer año del postgrado supo transmitirme la voluntad, el interés y el esfuerzo de trabajar por las pacientes que conviven con VIH/SIDA, de igual forma mi más profundo agradecimiento al personal del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora que me brindaron las facilidades para la recolección de la información.

LISTA DE TABLAS

TABLA No 1. Asociación de carga viral y riesgo de transmisión vertical.

TABLA No 2. Operacionalización de las variables.

TABLA No 3. Distribución de pacientes por años.

TABLA No 4. Distribución de las embarazadas de acuerdo a la edad.

TABLA No 5. Distribución de las embarazadas de acuerdo al nivel de instrucción.

TABLA No 6. Distribución de las embarazadas de acuerdo al estado civil.

TABLA No 7. Distribución de las embarazadas de acuerdo a la ocupación.

TABLA No 8. Distribución de las embarazadas de acuerdo al lugar de origen.

TABLA No 9. Distribución de las embarazadas de acuerdo al lugar de residencia.

TABLA No 10. Promedio de permanencia hospitalaria.

TABLA No 11. Distribución de las embarazadas de acuerdo al centro de referencia.

TABLA No 12. Distribución de las embarazadas de acuerdo al número de gestas.

TABLA No 13. Edad Gestacional en pacientes embarazadas con VIH/SIDA al momento de la cesárea.

TABLA No 14. Distribución de las pacientes de acuerdo a otros diagnósticos encontrados.

TABLA No 15. Complicaciones de la cesárea en pacientes bajo tratamiento antirretroviral.

TABLA No 16. Distribución de las pacientes de acuerdo a la serología de la pareja. Fuente:

TABLA No 17. Porcentaje de la duración del tratamiento antirretroviral en pacientes embarazadas con VIH/SIDA. Fuente: HGOIA 2010.

TABLA No 18. Promedios global del número de CD4 inicial y final en las pacientes estudiadas.

TABLA No 19. Relación entre medias de CD4 inicial y sus diferencias de acuerdo con la etapa de la enfermedad.

TABLA No 20. Relación promedio del CD4 final con relación con la etapa de la enfermedad.

TABLA No 21. Relación entre etapa de la enfermedad y diferencias en el incremento del CD4 luego de la terapia antirretroviral.

Tabla No 22. Diferencia de medias intragrupo (etapa VIH).

Tabla No 23. Diferencias de medias intragrupo (etapa SIDA).

TABLA No 24. Promedios puntuación APGAR del recién nacido.

TABLA No 25. Promedio del peso del recién nacido.

LISTA DE GRAFICOS

GRAFICO No 1. Porcentajes de la edad gestacional al momento de la cesárea.

GRAFICO No 2. Porcentaje de pacientes que accedieron a esterilización quirúrgica.

GRAFICO No 3. Distribución de las pacientes de acuerdo a la etapa de enfermedad.

GRAFICO No 4. Porcentajes del sexo del recién nacido.

RESUMEN

Fue un estudio de cohorte observacional que evaluó los efectos del tratamiento antirretroviral en la titulación de células CD4 comparando valores antes y después del mismo. La cohorte fue conformada mediante la selección de pacientes gestantes con diagnóstico de VIH/SIDA que accedieron al uso de antirretrovirales como tratamiento y/o profilaxis para la transmisión vertical atendidas en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora desde el 2007 al 2010.

El universo lo constituyeron 67 pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral con: Zidovudina más Lamivudina asociado a Lopinavir más Ritonavir, las cuales permitieron evaluar: titulación de CD4, inicial y final. Los resultados demostraron una tasa de incremento del 27% en el número total de CD4. En el análisis intergrupo se apreció una tasa de incremento del 41,5% en etapa de VIH y 25% en etapa de SIDA.

La diferencia de medias fue estadísticamente significativa en el grupo VIH con valor $p < 0,001$ mientras que en el grupo SIDA no lo fue. Se analizó el perfil demográfico de la población mediante las variables control. Los datos obtenidos fueron procesados en Epi Info y SPSS versión 11.5 realizando análisis univariado y multivariado, significancia con χ^2 y diferencia de medias intragrupo.

Palabras clave: Terapia antirretroviral, Células CD4, Transmisión vertical.

ABSTRACT

Was a conventional study, that evaluates the ARV effects in the titulation on the CD cells, comparing the values before and after the treatment. The cohort was conform by pregnant women who have VIH / AIDs, that acced to use the antirretroviral treatment and/or profilaxis for the vertical transmision in the Isidro Ayora GO Hospital between 2007 to 2010.

The universe of the study was 67 patients that received ARV treatment with: Zidovudina and Lamivudina asociated Lopinavir and Ritonavir. All of them agree to be evaluated the levels od CD4 cells at the beginning and at the end of the pregnancy. The results have shown incresement in the rate of the total number of Cd4 cells of 27% after receiving therapy in the analysis the between groups we can see that the rate have grown 41,5% in the VIH stage and 25% in SIDA.

The difference between means was statistically significant en the VIH group, unlike in the SIDA group. Was analyzed the dermographic profile of the population between control variables.

All the data's were process with Epi Info and SPSS 11.5, using an analysis of univariial and multivariial, significance with x2 and the difference of Medias in the group.

Key words: Antiretroviral therapy, CD4 cells, Vertical transmission.

INTRODUCCION

Han transcurrido casi 25 años, en los que la infección por VIH ha dejado de ser una condición fatal para convertirse hoy en una enfermedad crónica que puede tratarse, todo esto gracias al desarrollo de la terapia antirretroviral (ARV) que constituye un avance muy importante en la medicina actual ⁽¹⁾.

En el Ecuador según datos del programa nacional de VIH/SIDA se cuenta con un registro de 26.241 casos VIH/SIDA para el año 2.010 y se han reportado 5.599 defunciones debido a esta enfermedad, los avances han sido importantes, al momento existen 5.024 pacientes que reciben tratamiento antirretroviral desde 1.984, los cuales están divididos en Guayaquil (62.49%) Quito (19.29%) y en otras ciudades (18.22%).

La mayor parte de las personas infectadas son amas de casa, obreros y comerciantes y se concentran entre los 20 y 39 años de edad; las embarazadas y adolescentes se clasifican como grupos de vulnerabilidad ⁽¹⁾.

La terapia antirretroviral había sido inaccesible en los países en vías de desarrollo para la mayor parte de las personas que viven con VIH/SIDA; hoy en día la terapia es accesible para este grupo de pacientes desde que el Ministerio de Salud Pública garantiza la aplicación de esta estrategia ⁽¹⁾.

La mujer gestante con diagnóstico de VIH/SIDA tiene un carácter especial en el marco de esta pandemia, pues como tal, el embarazo en ausencia de alguna medida para prevenir su

transmisión presenta un riesgo aproximado del 48%. Se debe considerar que el 95% de los niños menores de 15 años con diagnóstico de VIH/SIDA adquirieron la infección por transmisión vertical (2).

En el año 2005 se inició el tamizaje en las gestantes para una pronta detección y luego aplicar las medidas necesarias para disminuir la transmisión, en la actualidad se realizan entre 2.500 a 3.000 pruebas por mes en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora.

Tres son las principales razones que justifican la administración de ARV en embarazadas:

1. Reducir la transmisión madre-hijo en más del 98%.
2. Preservar y restaurar la función inmune de la madre y con ello retrasar la progresión de la enfermedad.
3. Disminuir el desarrollo de resistencia a los fármacos antirretrovirales en la madre y el producto (2).

Este efecto se consigue cuando se reduce la carga viral materna a niveles indetectables. Actualmente a nivel mundial se dispone de 24 drogas antirretrovirales, en el Ecuador se cuenta con 14 de éstos fármacos; los mismos que deben emplearse dentro de esquemas individualizados para la paciente, la Zidovudina ha sido la única droga protocolizada que ha demostrado su eficacia para proteger al feto de la transmisión vertical (3).

Las recomendaciones y pautas a seguir están dadas por las sociedades de SIDA europea (Coll 2002), alemana (DAIG) y austriaca (OEAG) (DAIG 2003), así como a las Pautas

Americanas (CDC 2005) y en concordancia con éstas, la terapia antirretroviral en pacientes asintomáticas debe comenzar en los casos que:

- La cuenta de CD4 sea menor de 350 células/mm³
- y/o con una carga viral de > 50,000 a 100,000 copias/ml de RNA del HIV (mediante RT-PCR o b-DNA versión 3.0).
- En las mujeres gestantes se debe instaurar la terapia antirretroviral bien sea como tratamiento si lo reciben desde el período prenatal o como profilaxis para evitar la transmisión vertical independientemente del número de CD4.

Cabe recalcar que inclusive consiguiendo una supresión máxima de la actividad viral durante el embarazo no es posible garantizar la no transmisión del virus, por lo cual esta plenamente recomendada la profilaxis (3).

La terapia con un solo fármaco no tiene buenos resultados y esta práctica no se recomienda por las siguientes razones:

- Limita la utilidad de ARV en el tratamiento futuro de las madres y/o hijos.
- La tasa de resistencia del ZDV transmitida al producto es del orden de 12.8%.
- Para la Nevirapina la resistencia generada por una dosis única es de 37% en la madre y de 26% en el niño a las 14 semanas considerando la presencia de lactancia materna.

Las mujeres en las cuales el embarazo se diagnostica durante el primer trimestre deben ser informadas acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento durante este período (3).

En los casos de un estado inmune deteriorado, la terapia antirretroviral deberá mantenerse inclusive en el primer trimestre y bajo controles cuidadosos de laboratorio y de ultrasonido; sin embargo se recomienda evitar los fármacos que podrían ser teratogénicos

En cuanto a la profilaxis en las gestantes, la probabilidad de la transmisión del HIV a un neonato se correlaciona con la carga viral, si no es detectable con las pruebas disponibles actualmente, la posibilidad de la transmisión es extremadamente rara; no obstante, también se han descrito infecciones bajo tales circunstancias. La prematuridad y la ruptura prematura de membranas se asocian con un incremento del riesgo de infección para el niño (4).

La reducción de la viremia en plasma y la mejoría del estado inmune de las gestantes son medidas profilácticas vitales, es importante la utilización de éstos fármacos en el momento del parto en los intervalos planeados y se recomienda prolongar su uso profiláctico en el recién nacido al menos hasta las 4 a 6 semanas de vida con el fin de evitar resistencia (5).

CAPITULO II

REVISION BIBLIOGRAFICA

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen más de 2 millones de embarazos en mujeres con infección por el VIH en todo el mundo y se estima que 590.000 niños, también cada año se infectan por el VIH a través de sus madres, la transmisión vertical se produce en el 75% durante el último período del embarazo o durante el parto. Solamente el 10 % de las infecciones son transmitidas antes del tercer trimestre y en la lactancia se reporta entre el 10 a 15%. Estos son motivos por los que se recomienda la aplicación de la terapia antirretroviral (5).

Cuando se instauró la profilaxis también cambió el tratamiento de la infección, hoy en día el embarazo ya no es una contraindicación para la terapia, siempre y cuando se consideren las circunstancias maternas individuales (Cooper 2002, CDC 2005).

INDICACIONES

La evaluación y las indicaciones para iniciar la terapia son similares que en las pacientes no embarazadas, incluso la selección de los fármacos. En el Ecuador existen 312 pacientes embarazadas que reciben terapia antirretroviral y se ha realizado un tamizaje de 178.897 gestantes hasta noviembre del 2010, teniendo una cifra acumulada de 853.938 embarazadas entre los años 2007 a 2010 (5).

Los países de occidente fueron los primeros en implementar la profilaxis antirretroviral y la cesárea electiva, como resultado de ello la infección perinatal por VIH se ha convertido en

un hecho raro, además las infecciones en la lactancia se evitan siempre y cuando las madres no amamanten (5).

El estudio PACTG 076 demostró que el uso de Zidovudina reduce la transmisión de la infección en cerca de 70%; la evidencia indica que cuando existen niveles elevados de carga viral este beneficio es menor, por lo que en la actualidad se recomienda que toda embarazada infectada que presente un número >1000 copias reciba tratamiento triple (5).

VALORES DE CELULAS CD4

El valor de las células CD4 cambia constantemente, los resultados de los análisis pueden variar de acuerdo a la hora del día, cansancio o estrés, se considera que su valor normal esta entre 500 y 1600/ml. El recuento de dichas células es una medida clave para determinar la condición del sistema inmune, las infecciones pueden tener gran impacto en su número; es importante anotar que el conteo de linfocitos T CD4 disminuye fisiológicamente en un 10-20% en pacientes embarazadas, las guías de tratamiento oficial de EEUU sugieren hacer un análisis cada 3 a 4 meses (6).

El recuento de CD4 será más bajo cuanto más avanzada se encuentre la infección por el VIH, de acuerdo con el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) se clasifica a un paciente en etapa de SIDA cuando éste tenga 200 células o menos, o a su vez un porcentaje menor al 14% en la fórmula leucocitaria (6).

Cuando el recuento de CD4 llega a menos de 350/ml se recomienda el inicio de la terapia, algunos lo hacen cuando el porcentaje llega al 15% aún cuando el recuento de células CD4 sea alto. Las pautas de tratamiento siguen cambiando; la tendencia actual es iniciar el tratamiento con niveles de CD4 más altos en los pacientes viviendo con VIH/SIDA (7).

Cuando se presenta una reducción importante en el número de células CD4 se debe administrar medicación profiláctica para enfermedades oportunistas tales como:

- Menos de 200: neumonía por neumocistis
- Menos de 100: toxoplasmosis y criptocosis
- Menos de 50: complejo de micobacterium avium

Con una terapia exitosa, el conteo de CD4 incrementa, en ocasiones se da un aumento rápido, en otras el incremento es lento. Cuando se inicia el tratamiento con un número bajo de células CD4 es posible que no se recuperen los niveles normales; cuando se ve reducción del número de CD4 durante el tratamiento y con una buena adherencia por parte de la paciente se deberían cambiar los fármacos utilizados (6).

El inicio del tratamiento debe ser inmediato cuando la situación de la madre es grave, pero si no lo es, se prefiere esperar para iniciarla a partir de las 14 semanas de embarazo y recalando que a pesar de que no exista indicación de tratamiento, siempre deberá iniciarse la profilaxis de la transmisión vertical (7).

Cuando las pacientes recibían tratamiento combinado con tres fármacos y éstas tenían una carga viral indetectable todavía se observaba la transmisión vertical en un 5 a 8% por lo que se añadió la cesárea electiva como una medida más, con su aplicación la transmisión se redujo al 1% (7).

Estos resultados son respaldados por un estudio en el Hospital Son Dureta en España que demuestra que la transmisión vertical fue del 16,5% en el periodo comprendido entre 1984-1994 y del 7,5% en el periodo 1995-2000 pero si se analiza el subgrupo que recibió

tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y se le practicó cesárea electiva la transmisión fue nula (8).

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA TRANSMISIÓN VERTICAL

- MATERNOS: enfermedad por VIH en fase avanzada o con criterios de SIDA, recuentos de linfocitos CD4 bajos, anticuerpos anti-p24 disminuidos, carga viral elevada (9).

- VIRALES: los fenotipos virales formadores de sincitios y con patrones de crecimiento-replicación elevados representan un riesgo superior (10).

- PLACENTARIOS: incrementan la transmisión los factores que afectan la integridad placentaria (tabaco, drogas o infecciones). Con relación a la infección de los anexos fetales, hay controversia, dado que la presencia de corioamnionitis histológica se asocia a un incremento de la transmisión vertical en unos estudios y en otros no existe influencia (11).

- FETALES: prematuridad y bajo peso al nacer (12).

- OBSTÉTRICOS: en los casos de embarazo múltiple el primer gemelo presenta más riesgo por tener mayor exposición a la sangre materna y secreciones vaginales infectadas lo mismo que ocurre en el periodo expulsivo, procedimientos invasivos y durante la cesárea (13).

- LACTANCIA MATERNA: la prolongación de la lactancia más allá de los 3 meses y en especial durante más de 6 meses supone un incremento de riesgo importante. La lactancia natural en madres infectadas (14).

En definitiva, el factor de riesgo más importante de transmisión vertical es el aumento de la carga viral; fenómeno que se confirmó con en el estudio WITS en el cual se incluyeron mujeres infectadas que fueron estudiadas prospectivamente en el transcurso del embarazo y se realizó seguimiento a sus hijos durante los tres primeros años de vida (14).

Carga Viral (copias /ml)	Transmisión vertical
< 1.000	0%
1.000 – 10.000	16,6%
10.001 – 50.000	21,3%
50.001 – 100.000	30,9%
> 100.000	40,6%

TABLA No 1. ASOCIACIÓN DE CARGA VIRAL Y RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL.

FUENTE: Estudio Women and Infants Transmission Study Group.

CESAREA ELECTIVA

El American College of Obstetricians and Gynecologists toma como punto de corte 1.000 copias/ml para la recomendación de realizar una cesárea. Sin embargo, la transmisión en otros estudios para cargas inferiores a 1.000 copias/ml es de 1% y cuando son inferiores a 500 copias es de 0%, nuevamente el objetivo principal del tratamiento de la gestante seropositiva es disminuir al máximo la carga viral, el límite inferior de detección es de 50 copias/ml y equivale a “supresión” o carga viral “no detectable” (14).

En relación a la progresión de la enfermedad por VIH en gestantes se dispone de estudios que han mostrado una odds ratio (OR) superior en los países en vías de desarrollo (15).

La morbilidad perinatal asociada a la infección por VIH es significativamente superior, existe mayor frecuencia de aborto espontáneo, incremento de la mortalidad perinatal, retraso de crecimiento intrauterino, parto pretérmino pero debido a las características de los estudios disponibles no es posible averiguar si este incremento se debe a la infección como tal o por sesgos de confusión (15).

El puerperio de las pacientes sometidas a cesárea electiva o de urgencia tienen una incidencia significativamente mayor de fiebre, infección de la herida quirúrgica, infección de vías urinarias y endometritis, ésta última asociada especialmente a la cesárea de urgencia. Asimismo, el riesgo de complicaciones tales como neumonía, sepsis y anemia severa es mayor y se presentan cuando el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 200/ml (15).

RECOMENDACIONES PARA USO DE ANTIRRETROVIRALES.

Para el uso adecuado de antirretrovirales durante la gestación se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. La monoterapia favorece la aparición de resistencia (16).
2. Los antirretrovirales más potentes son los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa y los inhibidores de la proteasa (16).
3. Los inhibidores de proteasa son hepatotóxicos y diabetógenos, circunstancia que hay que considerar en coinfectados por virus hepatotrópos y en gestantes (17).

4. Los tratamientos tienen que suprimir la carga viral; el objetivo es mantener la carga viral al mínimo y ser indetectable (< 50 copias) durante el mayor tiempo posible y con la mejor calidad de vida (17).

5. Durante la gestación hay que favorecer el uso de antirretrovirales de la categoría B de la Food and Drug Administration (FDA) o de los que se hayan utilizado en gestantes sin resultados desfavorables (18).

En 1994 se publicaron los resultados del Pediatrics AIDS Clinical Trial Group que demostraba que un régimen terapéutico de Zidovudina utilizada durante el embarazo, el parto y en el recién nacido reduce el riesgo de transmisión vertical en un 67,5% (19).

La dosis de Zidovudina utilizada en el PACTG 076 fue de 100 mg cinco veces al día entre las semanas 14 y 34, pero puede utilizarse con la misma eficacia las dosis equivalentes de 200 mg cada 8 horas o la más generalizada de 300 mg cada 12 horas; durante el parto debe realizarse una infusión de Zidovudina 2 mg/kg durante la primera hora seguido de 1 mg/kg hasta el final del parto (19).

Este régimen fue bien tolerado por la madre, el feto y el recién nacido. En éste último se ha descrito anemia reversible durante las primeras 6 semanas; recientemente se han comunicado casos de hijos de madres tratadas con antirretrovirales que presentaron acidosis láctica e hipoglucemia como consecuencia de toxicidad mitocondrial aguda, por lo que a pesar de su baja incidencia es recomendable una estrecha vigilancia del neonato desde el punto de vista metabólico (20).

El tratamiento antirretroviral potente combinado (TARGA) en el embarazo es la mejor profilaxis de la transmisión vertical ya que consigue mantener durante todo el embarazo y el parto una carga viral materna muy baja o indetectable, que constituye el mejor predictor para evitar la transmisión vertical (21).

ESCENARIOS CLÍNICOS.

Mujer embarazada sin tratamiento antirretroviral previo y con indicación de tratamiento antirretroviral por situación materna: En este caso si la mujer está en el primer trimestre de embarazo puede retrasarse el inicio del tratamiento hasta la semana 14 de gestación, con lo que se reducen los posibles efectos teratogénicos, sin embargo existiría un porcentaje de transmisión vertical < 10% que ocurre en el primer trimestre (22).

Después de explicar a la paciente los beneficios y desventajas de los antirretrovirales en el embarazo, se debe recomendar un régimen terapéutico triple que contenga siempre Zidovudina + Lamivudina y un inhibidor de proteasa o un Inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa como Nevirapina, que atraviesa fácilmente la barrera placentaria; los Inhibidores de proteasa no atraviesan la barrera placentaria adecuadamente, su eficacia se basa en reducir la viremia plasmática durante el embarazo y no en un efecto protector directo sobre el feto (22).

El Indinavir no debe utilizarse pues produce hiperbilirrubinemia y nefrolitiasis en el feto, en los ensayos clínicos no controlados realizados con diversos inhibidores de proteasa no han demostrado importantes efectos teratogénicos, la mayoría de las mujeres tenían carga viral indetectable y no se documentó ningún caso de transmisión vertical (22).

En pacientes que inician un régimen terapéutico sin inhibidores de proteasa se pueden utilizar Nevirapina asociado a dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa como Zidovudina más Lamivudina (Combivir) el cual tiene ventajas como: fácil cumplimiento, potencia y escasos efectos secundarios en la mujer embarazada que tiene valores de CD4 por debajo de 250/mm³ (23).

La segunda situación se presenta cuando la mujer bajo tratamiento antirretroviral previo consigue embarazo: En éstas si el diagnóstico es precoz podría ofertarse a la mujer suspender temporalmente el tratamiento en el primer trimestre con el fin de evitar los posibles efectos teratogénicos; durante esta interrupción deben suspenderse todos los antirretrovirales y luego reintroducirllos de manera simultánea a partir de la semana 14 (23).

Si el régimen terapéutico incluía Efavirenz, Indinavir deben cambiarse por otros fármacos más seguros en el embarazo como Nevirapina o Nelfinavir (24).

Si el régimen antirretroviral antenatal no incluía Zidovudina debe considerar la inclusión del mismo; si no es posible por toxicidad grave, es recomendable su administración al menos intraparto. Cuando la Zidovudina está contraindicada se deberá suspender la administración pero debe mantenerse la administración al recién nacido. De existir resistencia primaria al fármaco lo adecuado es realizar el estudio genotípico respectivo (24).

Cuando la mujer embarazada se encuentra en el último mes de embarazo y su carga viral sea detectable pese al tratamiento antirretroviral debe efectuarse una intensificación del tratamiento con Nevirapina si el régimen no la incluía ó un IP en caso contrario, debido al riesgo infantil, están contraindicados durante el embarazo la Hidroxiurea, Efavirenz y Delavirdina, Didanosina y Estavudina que cuando se administran juntos presentan gran

toxicidad, tampoco se recomienda el uso de Zalcitabina, Fosamprenovir, Tenofovir y Amprenavir porque no se dispone de la suficiente información (25).

Desde la perspectiva del riesgo materno no hay datos definitivos para contraindicar ningún otro fármaco durante el embarazo pero se recomienda especial vigilancia de acidosis láctica especialmente con Didanosina y de hiperglucemia causada por los inhibidores de proteasa (25).

Los Inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa inhiben la ADN polimerasa gamma, artífice de la replicación del ADN mitocondrial y esencial para la fosforilación oxidativa; su administración a humanos durante periodos prolongados y en animales se ha vinculado con toxicidad mitocondrial. Otras alteraciones incluyen: neuropatía, miopatía, miocardiopatía, pancreatitis, esteatosis hepática microvacuolar y acidosis láctica. Las complicaciones son más frecuentes en las mujeres y en las gestantes pueden plantear diagnóstico diferencial con el síndrome de HELLP (26).

En 1999, investigadores franceses informaron del diagnóstico de dos fallecimientos de lactantes y del diagnóstico de disfunción mitocondrial en otros seis niños no infectados expuestos a Inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (INTR). Estos ocho casos procedían de una cohorte de 1.754 madres infectadas, dichos datos favorecieron la aparición de otras auditorías en los E.E. U.U. con cohortes mucho más numerosas, cuyos resultados no fueron contundentes en relación al estudio francés (27).

Asimismo, el seguimiento de los participantes en el protocolo 076 del PACTG durante 18 meses no ha mostrado diferencias en el grupo expuesto a Zidovudina versus placebo con

respecto a la antropometría fetal, desarrollo psicomotor, recuentos linfocitarios, procesos tumorales y mortalidad (28).

Los datos disponibles sobre la toxicidad mitocondrial indican que ésta es extremadamente rara pero en cualquier caso, los beneficios derivados de la importantísima reducción de la transmisión vertical superarían con mucho el riesgo mencionado (28).

Con respecto a los Inhibidores de Proteasa, existe evidencia que pueden provocar hiperlipidemia e hiperglucemia, éste último merece especial cuidado puesto que el embarazo promueve la elevación de los niveles de glucosa por lo que es conveniente extremar los controles (29).

Otros efectos adversos que se citan son anemia, hiperémesis y elevación de transaminasas en distintos grupos terapéuticos considerados. Se han propuesto distintas pautas terapéuticas de acuerdo con la mejor evidencia disponible en la actualidad, procedentes de los ensayos clínicos más destacados que son:

- Protocolo 076 del PACTG (Estados Unidos)
- HIVNET 012 (Uganda)
- Estudio PETRA (Sudáfrica, Tanzania y Uganda)

Como hemos visto el objetivo final es la reducción en la carga viral materna, sin embargo ésta no constituye el único mecanismo por el cual los antirretrovirales previenen la transmisión vertical, el cambio en el nivel de ARN VIH inducido por el tratamiento sólo da cuenta en parte del efecto de los fármacos en la disminución de las tasas de transmisión y explica que, incluso con cargas virales maternas detectables como consecuencia de una

terapia débil o fallida, más del 95% de los niños nacerá no infectado por el hecho de estar expuesto a antirretrovirales (29).

La mayoría de los casos de transmisión vertical ocurre tardíamente durante el embarazo o durante el parto, por lo tanto el máximo impacto de la profilaxis de la transmisión se espera en el tercer trimestre y el peri parto (30).

La terapia antirretroviral podrá iniciarse tempranamente en los casos de madres que, por su condición clínica (etapa SIDA) lo requieran. En estos casos la terapia cumple el doble objetivo de prevenir la progresión y muerte por VIH/ SIDA recuperando su estado inmunológico y prevenir la transmisión vertical y debe ser considerada de por vida y continuarse después del parto (30).

Algunos estudios de cohorte sugieren una tendencia a mayores tasas de prematuridad entre mujeres que reciben terapias triples que incluyen un inhibidor de la proteasa (IP), sin embargo un meta análisis de 7 estudios no demostró una asociación estadísticamente significativa al analizar un conjunto de variables que pronosticaban un parto prematuro. Tampoco se han encontrado diferencias en peso al nacer, altura o desarrollo cognitivo en niños nacidos de madres que recibieron triple terapia (31).

La incorporación de un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) o de un inhibidor de proteasa (IP) a los esquemas en embarazadas había sido cuestionada por el riesgo aditivo de toxicidad materna, sin embargo diferentes estudios no han demostrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la toxicidad con la triple terapia en comparación con los esquemas en los que se usaban solamente uno o dos fármacos. En general la toxicidad de los antirretrovirales similar en hombres y mujeres, sin embargo

ciertas particularidades tales como el rash cutáneo y la hepatotoxicidad por INNTR han sido descritas con mayor frecuencia en mujeres. Se ha sugerido un riesgo aún mayor y la ocurrencia de hepatotoxicidad severa e incluso fatal en mujeres embarazadas expuestas a Nevirapina, especialmente si tienen recuentos CD4 mayores a 250 células/ ml. Para los IP se han reportado aumento en la incidencia de diabetes gestacional, elevación de enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales (32).

PROFILAXIS DE TRANSMISIÓN VERTICAL

La recomendación actual para terapia antirretroviral en mujeres sin uso previo cuya única indicación es la prevención de la transmisión vertical considera el uso de 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa y un inhibidor de proteasa a partir de la semana 14 de gestación, la combinación recomendada es Zidovudina – Lamivudina (AZT y 3TC) solamente en los casos de anemia importante o de neutropenia con menos de 1.000 neutrófilos/mm³ se recomienda utilizar ddI en cápsulas entéricas en lugar de AZT. En general se debe evitar la utilización de Didanosina por su toxicidad antes descrita (33).

Los inhibidores de proteasa más ampliamente usados durante el embarazo son Saquinavir, Lopinavir junto a Ritonavir (Kaletra) y deben ser considerados de primera línea en la prevención de la transmisión vertical en embarazadas (33).

La combinación recomendada de 3 drogas de inicio y las alternativas de cambio son las mismas que para las mujeres que no requieren terapia y también se deben efectuar los mismos controles hematológicos y bioquímicos. En estos casos se recomienda la realización de un recuento de CD4, junto con la medición de la carga viral a las 34 semanas de gestación (34).

Después del parto se debe evaluar la tolerancia y adherencia al régimen y eventualmente ofrecer la simplificación del esquema terapéutico mediante el reemplazo del inhibidor de proteasa por un inhibidor no nucleósido. En mujeres que deciden voluntariamente no tener más hijos y asumen responsablemente la utilización de métodos anticonceptivos, se puede utilizar Efavirenz (35).

Si la terapia antirretroviral es exitosa, es decir con una carga menor a 1.000 copias/ml, se debe reforzar la adherencia al tratamiento y mantener el esquema de drogas en uso, con la excepción de Efavirenz que también debe ser reemplazado por otro antirretroviral si el embarazo se diagnostica durante el primer trimestre (35).

En mujeres con supresión subóptima de la carga viral (CV mayor de 1.000 copias/ml) se debe efectuar a la brevedad estudio de genotipificación para contar con el análisis de resistencia hacia la semana 24, momento en que debe iniciarse una terapia antirretroviral efectiva basada en la interpretación del genotipo y la historia de usos de antirretrovirales (36).

Si el test rápido para VIH, resulta positivo durante el trabajo de parto, se debe ofrecer la profilaxis durante el mismo, agregar una dosis de Nevirapina y extender dos semanas más el tratamiento con Zidovudina - Lamivudina para evitar la resistencia debido a la barrera genética baja del fármaco, por otro lado es importante explicarle a la mujer que el test rápido no constituye diagnóstico definitivo de infección por VIH siempre deberá confirmarse mediante Western Blot (37).

El protocolo durante el parto considera el uso de AZT endovenoso, se debe administrar una dosis de carga de AZT EV de 2 mg/ Kg de peso a pasar en 1 hora, seguida de una infusión EV

continua de 1 mg/ Kg/ hora hasta el pinzamiento del cordón umbilical, se recomienda que debe iniciarse 4 horas antes de la cesárea programada o desde el inicio del trabajo de parto si éste es vaginal.

Este protocolo de AZT durante el parto debe administrarse independientemente de la terapia recibida durante el embarazo y del nivel de carga viral al momento del parto, ya que sus beneficios son mayores (38).

JUSTIFICACION

La terapia antirretroviral como profilaxis (TAR) ha demostrado ser una medida eficaz para evitar la transmisión vertical del VIH, sus efectos en el incremento del número de células CD4 es beneficioso con lo cual se consigue una mejor respuesta inmunitaria. Este estudio pretendió demostrar este efecto en el conteo de células CD4 que se consigue con la administración de TAR en las mujeres gestantes con VIH.

En las mujeres con estados avanzados de la enfermedad se observa un aumento de la mortalidad infantil, en pacientes no tratadas, un bajo porcentaje de CD4 se convierte en un factor de riesgo adicional asociado a los malos resultados perinatales mientras que en las pacientes bajo tratamiento antirretroviral la carga viral y el número de CD4 no están directamente relacionados con malos resultados perinatales.

Es necesario dar a conocer los avances y resultados que tiene actualmente el manejo de la terapia antirretroviral en el HGOIA así como también conocer las características demográficas de la población afectada ya que en nuestro medio no existen trabajos que traten de la problemática.

PROBLEMA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el efecto de la terapia antirretroviral como tratamiento y/o profilaxis para la transmisión vertical en el conteo del número de células CD4 en las pacientes gestantes con VIH/SIDA?

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la terapia antirretroviral en el incremento del número de células CD4 en las mujeres gestantes que se encuentran recibiendo terapia antirretroviral como sea como tratamiento o como profilaxis para la transmisión vertical.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la relación entre el incremento del número de células CD4 y la duración de la terapia antirretroviral.
2. Demostrar que el incremento de células CD4 en mujeres gestantes bajo terapia antirretroviral es menor en las etapas más avanzadas de la infección por VIH.
3. Identificar las características sociales y demográficas relacionadas con la infección por VIH en las mujeres gestantes.
4. Demostrar que los productos de madres que recibieron terapia antirretroviral no presentan modificaciones en la puntuación del Apgar y del peso al nacer.

HIPÓTESIS

Con la utilización de la terapia antirretroviral como tratamiento y/o profilaxis se incrementa el del número de células CD4, la misma que está directamente relacionada con la etapa de la enfermedad.

CAPITULO III

MATERIALES Y METODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte observacional.

3.2. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Independiente:

- Número de semanas de administración de TAR

Dependiente:

- Titulación del numero de células CD4

Control:

Edad

Instrucción

Estado civil

Ocupación

Lugar de origen

Lugar de residencia

Edad gestacional al fin del embarazo

Duración del tratamiento (TAR)

Apgar

Sexo del RN

Peso al nacer

Otros diagnósticos

Complicaciones de la cesárea

Etapas de la enfermedad

Serología de la pareja

Acceso a esterilización quirúrgica voluntaria

Días de hospitalización

Centro de referencia de la paciente

	Variable Específica	Indicador	Categoría/escala
Intervención	Numero de semanas de administración de TAR	A: Número	Promedio
		B: Más de xx semanas	Proporción
Desenlace	Elevación del número de células CD4	A: Numero de células CD4 al inicio y al final del tratamiento (diferencias entre)	Promedio
		B: Personas que aumentaron en el conteo de CD4	Proporción
Control	Edad materna	Años cumplidos	Promedio
	Instrucción	Analfabeta Primaria Secundaria Superior	Proporción
	Estado Civil	Soltera Unión Libre Casada Divorciada	Proporción
	Ocupación	Q.Q.D.D	

		Trabaja fuera de casa	Proporción
	Lugar de origen	Listado Provincias	Proporción
	Lugar de residencia	Listado Provincias	Proporción
	Paridad	Primigestas Multigestas	Proporción
	Edad Gestacional (fin del embarazo)	Número de semanas (FUM)	Proporción
	Apgar	Puntuación de 0 a 10 al minuto y a los 5 minutos del nacimiento	Proporción
	Sexo del RN	Masculino Femenino	Proporción
	Peso al nacer	Peso en gramos del RN al nacer	Promedio
	Otros diagnósticos	Listado	Proporción
	Complicaciones de la cesárea	Tipo de complicación Listado	Proporción

	Etapa de la enfermedad	VIH / SIDA	Proporción
	Serología de la pareja	Positivo Negativo Desconocido	Proporción
	Acceso a Esterilización quirúrgica voluntaria	Si/No	Proporción
	Hospitalización	Número de días de hospitalización	Promedio
	Centro de referencia	Listado	Proporción

TABLA No 2. Operacionalización de las variables.

Elaboración: El Autor.

Definiciones Operacionales:

Edad: edad cronológica en años cumplidos, en este estudio se piensa que no debería tener una relación estrecha con el conteo de CD4

Duración del tratamiento antirretroviral:

Indicador A: número de semanas cumplidas bajo TAR. Esta es la variable de la hipótesis del estudio y se espera que a mayor tiempo de administración se consigan un mayor número promedio en la titulación.

Indicador B: se tomará como punto de corte para análisis complementarios a aquellas mujeres que alcanzaron incremento numérico que reporta el laboratorio.

Estado Civil: Pctes que conviven con o sin pareja, en este estudio se piensa que no habría relación estrecha con el conteo de CD4.

Ocupación: Tipo de trabajo o actividades que realiza la paciente diariamente, se les agrupara en trabaja en casa o fuera de casa, para el estudio se piensa que no habría relación con el conteo de CD4.

Instrucción: Años de escolaridad aprobados hasta la fecha de la realización del presente estudio, se clasificarán en primaria o menos y secundaria o mayor, se cree que las pacientes con un grado mayor de instrucción tendrán mejores resultados en el conteo de CD4.

Lugar de origen: Sitio de nacimiento de la paciente, no existirá relación alguna con el conteo de CD4.

Lugar de residencia: Sitio en el cual la paciente habita permanentemente, en este estudio se piensa que no habría relación con el conteo de CD4 pero es importante para conocer en el aspecto demográfico la proporción de estas pacientes en donde se encuentran

Paridad: Número de gestas que la paciente ha tenido hasta la realización del estudio, nuliparidad: 0 partos por vía vaginal, multiparidad 1 o más partos por vía vaginal, se piensa que para este estudio no habría relación con el conteo de CD4.

Edad gestacional al final del embarazo: Número de semanas de amenorrea, de acuerdo a la FUM a la fecha de la finalización del embarazo.

Sexo del RN: Género con el cual se determina al RN al momento de su nacimiento al realizar el examen físico, se clasificará en masculino y femenino, para este estudio no se piensa que exista relación estrecha entre la variable y el conteo de CD4.

Apgar: Escala de 1 a 10 con la cual se detecta hipoxia neonatal, se realiza puntuación al minuto y a los 5 minutos de vida del RN.

Peso al nacer: Número expresado en gramos con el que nace el RN en la primera evaluación, en este estudio se piensa que no habría relación estrecha con el conteo de CD4.

Etapas de la enfermedad: Momento en el cual se encuentra la paciente según la clasificación de las etapas del VIH-SIDA, se clasificará en etapa de VIH o etapa de SIDA, en este estudio se cree que las pacientes que se encuentran en etapa de VIH tendrán mejor evolución en el conteo de CD4 en comparación con las pacientes que se encuentran en la etapa de SIDA.

Otros diagnósticos: Presencia de otra patología diagnosticada durante el tiempo de seguimiento a las pacientes.

Complicaciones de la cesárea: Presencia de eventos desfavorables para la paciente durante la realización del procedimiento quirúrgico o en el post-operatorio inmediato, se elaborará un listado de las más frecuentes y se medirán sus proporciones. Para el estudio se piensa que no habrá relación directa con el conteo de CD4.

Acceso a Esterilización quirúrgica voluntaria: Pacientes que al ser sometidas a la cesárea, voluntariamente acceden a realizar esterilización quirúrgica (ligadura de trompas) como método de planificación familiar permanente.

Días de hospitalización: Número de días que la paciente permanece hospitalizada en el HGOIA desde su ingreso a su egreso. No existe relación en el conteo de CD4.

Serología de la pareja: Estado serológico de la pareja de la paciente al realizar pruebas de diagnóstico y confirmatorias para HIV, no se espera que haya relación con el conteo de CD4

Lugar de referencia: Centro hospitalario o unidad de salud de la cual la paciente es referida al HGOIA para el manejo con terapia antirretroviral (TAR), se elaborará un listado de las instituciones citadas y se medirán sus proporciones. Para el estudio se piensa que no habrá relación estrecha entre la variable y el conteo de CD4, sin embargo es importante para conocer los lugares de mayor referencia que detectan este tipo de pacientes en nuestro medio.

3.3. UNIVERSO

Todas las mujeres gestantes que tuvieron diagnóstico confirmado de VIH y que iniciaron terapia antirretroviral en el HGOIA entre los años 2007 a 2010 y que culminaron su embarazo mediante cesárea previa administración de Zidovudina endovenosa. En total se registraron 152 pacientes, de las cuales 67 ingresaron al estudio por cumplir con todos los criterios de inclusión, el resto de pacientes no ingresaron porque no cumplieron con los criterios.

Unidad de análisis: Embarazadas

3.3.1 Criterios de inclusión:

Pacientes gestantes con diagnóstico de VIH mediante prueba confirmatoria de Western Blot, que cursaron al menos 14 semanas de gestación y que recibieron tratamiento

antirretroviral, en quienes se realizó cesárea previa administración de Zidovudina en infusión sanguínea y que tuvieron titulación de CD4 al inicio y al final de la terapia antirretroviral.

3.3.2. Criterios de exclusión:

Pacientes gestantes sin diagnóstico confirmado de VIH, gestantes con diagnóstico confirmado de VIH que no cumplieron o abandonaron la terapia antirretroviral (TAR), pérdidas del embarazo, falta de la titulación inicial o final de CD4, además las pacientes que acudieron en período expulsivo de la labor de parto y tuvieron parto cefalovaginal, diagnóstico tardío o confirmatorio post-parto.

3.4. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION

La información fue obtenida por el investigador desde la base de datos y archivo del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora en colaboración con el Dr. Walter Moya, responsable del Programa Nacional de VIH/SIDA en el embarazo.

3.5. PLAN DE ANALISIS DE DATOS

Los datos fueron recolectados de los expedientes médicos de las mujeres gestantes con diagnóstico de VIH desde el año 2007 hasta el año 2010 registrados en el HGOIA, la información fue obtenida mediante tablas elaboradas por el investigador tomando en cuenta las variables a analizar.

En las variables cualitativas se realizó descripción a partir de porcentajes, las características demográficas y clínicas. En las cuantitativas se efectuó medidas de

tendencia central y de dispersión, análisis inferencial, diferencia de medias, medidas de significancia, análisis de tendencia en el número de células CD4 y regresión lineal.

Con los datos obtenidos se procedió a realizar análisis univariado y multivariado determinando significancia con χ^2 ; por otra parte se conocieron algunas características de las pacientes que mejoraron la titulación del CD4 y se identificaron los factores que se relacionarían con este incremento. La información fue procesada en los programas Epi Info y SPSS versión 11.5 con licencia a nombre de la PUCE.

3.6. ASPECTOS BIOÉTICOS

Se obtuvo el consentimiento para la realización de las pruebas de tamizaje tomando en consideración los riesgos y beneficios potenciales de la aplicación de la terapia antirretroviral como medida para prevenir la transmisión vertical en las pacientes estudiadas, los datos fueron obtenidos de las historias clínicas. A estas pacientes se les informó sobre las reacciones adversas de los fármacos así como también de los riesgos que suponía el no iniciar la terapia.

El estudio no representó ninguna exposición ni tampoco alguna intervención en la que se ponga en peligro la salud materna y fetal.

CAPITULO IV

RESULTADOS

4.1. ANALISIS DESCRIPTIVO

El total de las pacientes que ingresaron a la investigación entre los años 2007 a 2010 estuvieron divididas en cada uno de los años de la siguiente manera:

AÑO	Frecuencia	Porcentaje
2007	13	19,4%
2008	20	29,9%
2009	21	31,3%
2010	13	19,4%
Total	67	100,0%

TABLA No 3. Distribución de pacientes durante 2.007 a 2.010. Fuente: Archivo HGOIA.

4.1.1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Edad:

La edad de las pacientes tuvo fluctuaciones entre los 15 y 36 años con un promedio los 24 años.

TABLA No 4. Distribución de las embarazadas de acuerdo a la edad. Fuente: HGOIA. 2010

EDAD	PROMEDIO	DESVIACION STD	MINIMO	MAXIMO
	24,5	5,0	15	36

Instrucción:

El nivel de instrucción encontrado en las pacientes determina que la mayoría de ellas tienen estudios a nivel secundario (56%) y solamente el 3% no tienen algún nivel de escolaridad.

INSTRUCCIÓN	Frecuencia	Porcentaje
ANALFABETA	2	3,0%
PRIMARIA	21	31,3%
SECUNDARIA	38	56,7%
SUPERIOR	6	9,0%
Total	67	100,0%

TABLA No 5. Distribución de las embarazadas de acuerdo al nivel de instrucción. HGOIA 2010.

Estado civil:

El estado civil que predominó en las pacientes estudiadas fue la unión libre que sumado a las casadas alcanzan el 94%, dejando solamente un 6% a quienes son solteras y divorciadas.

TABLA No 6. Distribución de las embarazadas de acuerdo al estado civil. HGOIA 2010.

ESTADO CIVIL	NUMERO	PORCENTAJE
UNION LIBRE	47	70,1%
CASADA	16	23,9%
SOLTERA	3	4,5%
DIVORCIADA	1	1,5%
TOTAL	67	100%

Ocupación:

El 71,6% labora en casa, un 19,5% laboran fuera de casa, 4,5% son estudiantes. Grupos de riesgo como son las trabajadoras sexuales y personas reclusas ambas corresponden al 1,5% respectivamente (Tabla No 7).

OCUPACION	Frecuencia	Porcentaje
AGRICULTURA	1	1,5%
COCINERA	1	1,5%
COMERCIANTE	4	6,0%
COSTURERA	1	1,5%
ENFERMERA	1	1,5%
ESTILISTA	1	1,5%
ESTUDIANTE	3	4,5%
OBRERA	3	4,5%
PROFESORA	2	3,0%
Q.Q.D.D.	48	71,6%
RECLUSA	1	1,5%
TRAB. SEXUAL	1	1,5%
Total	67	100,0%

TABLA No 7. Distribución de las embarazadas de acuerdo a la ocupación. HGOIA 2010.

Lugar de Origen:

La mayor parte proviene de Pichincha y de las provincias de la sierra que en conjunto alcanzan el 53,8%, las provincias de la costa corresponden al 32,9%, la región oriental representa el 7,5% y finalmente pacientes extranjeras el 6%.

TABLA No 8. Distribución de las embarazadas de acuerdo al lugar de origen. HGOIA 2010.

LUGAR DE ORIGEN	
COSTA 38,90%	STO DOMINGO DE LOS TSACHILAS 6%
	ESMERALDAS 7,50%
	MANABI 11,90%
	LOS RIOS 7,50%
	GUAYAS 6%
SIERRA 47,80%	PICHINCHA 37,30%
	TUNGURAHUA 3%
	BOLIVAR 1,50%
	CARCHI 1,50%
	COTOPAXI 1,50%
	IMBABURA 1,50%
	LOJA 1,50%
ORIENTE 7,50%	NAPO 4,50%
	ORELLANA 3%
EXTRANJERO 6%	COLOMBIA 3%
	GEORGIA 1,50%
	GUINEA 1,50%

Lugar de Residencia:

La mayor parte de las pacientes residen en la capital alcanzando el 78% y sumado a las provincias de la sierra abarcan el 91,50%, solamente un 4,50% de la costa y una cifra igual en las ciudades del oriente.

LUGAR DE RESIDENCIA		
COSTA 6%	LA CONCORDIA	1,50%
	MANTA	1,50%
	ESMERALDAS	1,50%
	QUININDE	1,50%
SIERRA 90%	QUITO	78%
	CAYAMBE	6%
	SANGOLQUI	1,50%
	AMBATO	1,50%
	IBARRA	1,50%
	COTOPAXI	1,50%
ORIENTE 4,50%	ORELLANA	3,00%
	EL PUYO	1,50%

TABLA No 9. Distribución de las embarazadas de acuerdo a residencia. HGOIA 2010.

Tiempo de hospitalización:

El tiempo de hospitalización para recibir la medicación previa a la cesárea y su posterior manejo post-quirúrgico tuvo un promedio de 7,2 días con un máximo de 18 días y un mínimo de 4 días.

DIAS DE HOSPITALIZACION	PROMEDIO	DESVIACION STD	MINIMO	MAXIMO
	7,2	2,9	4	18

TABLA No 10. Promedio de permanencia hospitalaria.

Fuente: HGOIA 2010.

Centro de referencia:

Las unidades médicas de referencia fueron en su mayoría de la ciudad de Quito, su detalle se puede apreciar en la TABLA No 11.

CENTRO DE REFERENCIA	PORCENTAJE
Hospital Gineco Obstétrico - Isidro Ayora	83,60%
Hospitales Generales (Quito)	9%
H.Eugenio Espejo	4,50%
H. Enrique Garcés	3%
H. Pablo Arturo Suarez	1,50%
Centros de Salud (Quito)	6%
C.S. La Tola	1,50%
C.S. La Vicentina	1,50%
C.S. Chimbacalle	1,50%
C.S. Guamaní	1,50%
Otros Centros	
Hospital El Puyo	1,50%

TABLA No 11. Distribución de las embarazadas de acuerdo al centro de referencia.

Fuente: HGOIA 2010.

4.1.2. CARACTERISTICAS GINECO-OBSTETRICAS DE LAS PACIENTES.

Paridad:

La mayoría de las pacientes son multigestas constituyendo el 74,6% mientras que el 25,4% correspondió a las pacientes que cursaban su primer embarazo.

GESTAS	Frecuencia	Porcentaje
1	17	25,4%
2	22	32,8%
3	14	20,9%
4	8	11,9%
5	5	7,5%
6	1	1,5%
Total	67	100,0%

TABLA No 12. Distribución de las embarazadas de acuerdo al número de gestas. HGOIA 2010.

Edad Gestacional:

El promedio de la edad gestacional al realizarse la cesárea fue de 37 semanas. Sus fluctuaciones se observan en el Gráfico No 1.

GRAFICO No 1. Porcentajes de la edad gestacional a la que fue realizada la cesárea.
Fuente: HGOIA 2010.

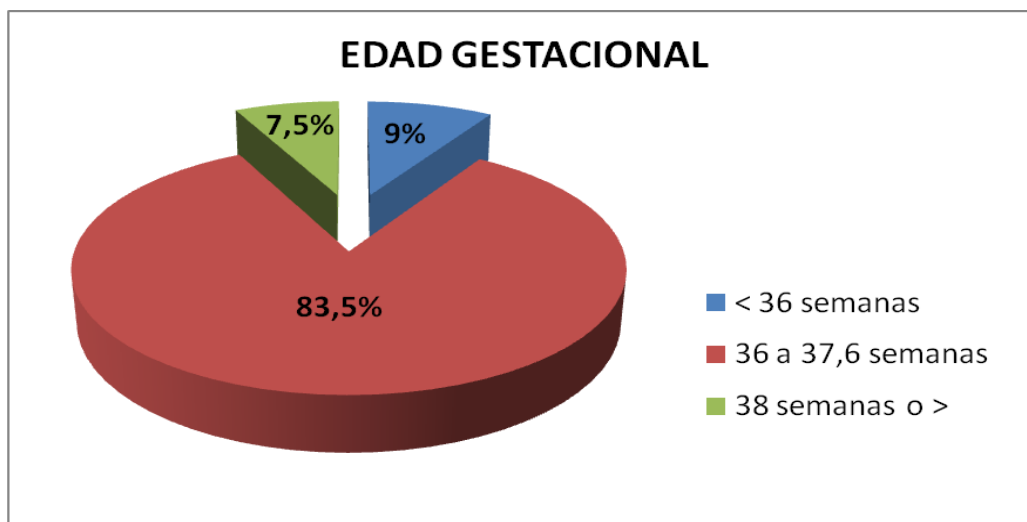


TABLA No 13. Edad Gestacional en pacientes embarazadas con VIH/SIDA al momento de la cesárea. HGOIA 2010.

EDAD GESTACIONAL	PROMEDIO	DESVIACION STD	MINIMO	MAXIMO
SEMANAS	37	1,6	31	40

Otros diagnósticos:

La mayor parte de las pacientes no presentaron patologías asociadas, sin embargo dentro de los diagnósticos encontrados la más frecuente fue la infección por HPV, éste constituyó el 17,9%, seguido del LIE de alto y bajo grado con el 3% cada uno. La RPM que incrementa el riesgo de transmisión vertical en un 2% pasada las 4 primeras horas se encontró en un 3%.

TABLA No 14. Distribución de las pacientes de acuerdo a otros diagnósticos encontrados.
Fuente: HGOIA 2010.

OTROS DIAGNOSTICOS	PORCENTAJE
NINGUNO	56,7%
HPV	17,9%
TOXOPLASMOSIS	4,5%
LIE DE ALTO GRADO	3%
LIE DE BAJO GRADO	3%
RPM	3%
VAGINOSIS	1,5%
SIFILIS	1,5%
MIOMATOSIS UTERINA	1,5%
RCIU	1,5%
HIPERTENSION GESTACIONAL	1,5%
ECLAMPSIA	1,5%
ADENOCARCINOMA DE CERVIX	1,5%
QUISTE OVARICO	1,5%

Complicaciones de la cesárea:

Se registró una sola complicación (infección de la herida quirúrgica) en las 67 pacientes.

COMPLICACIONES CESAREA	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNA	66	98,5%
INFECCIÓN DE HERIDA	1	1,5%
TOTAL	67	100,0%

TABLA No 15. Complicaciones de la cesárea en pacientes bajo tratamiento antirretroviral.
Fuente: HGOIA 2007 - 2010.

Esterilización Quirúrgica Voluntaria:

En este estudio el 85,1% aceptaron la esterilización quirúrgica voluntaria.

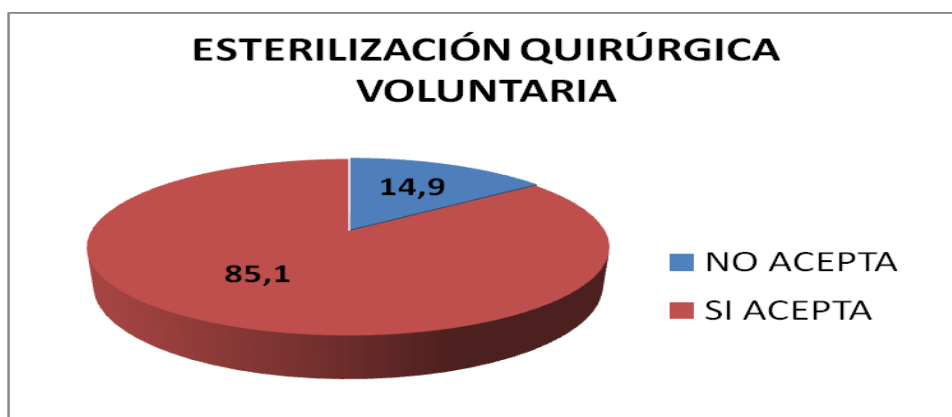
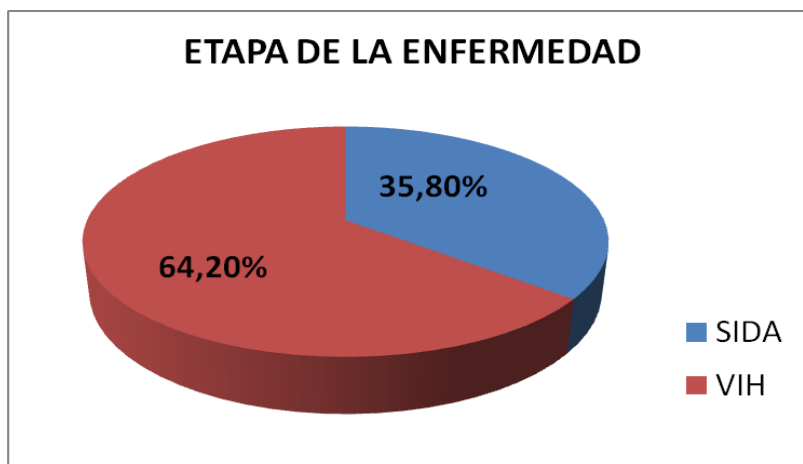


GRAFICO No 2. Porcentaje de pacientes que accedieron a esterilización quirúrgica.
Fuente: HGOIA 2007 - 2010.

4.1.3. CARACTERISTICAS VIH/SIDA

Etapa de la enfermedad:

La mayor parte de las pacientes fueron clasificadas en etapa de VIH se demuestra en el gráfico No 3.



HIV 43 personas

SIDA 24 personas

GRAFICO No 3. Distribución de las pacientes de acuerdo a la etapa de la enfermedad.

Fuente: HGOIA 2007 – 2010.

Serología de la pareja:

El 46,3% de las parejas de las pacientes también presentan serología positiva.

SEROLOGIA DE LA PAREJA	PORCENTAJE
DESCONOCIDO	28,4%
NEGATIVO	25,4%
POSITIVO	46,3%

TABLA No 16. Distribución de las pacientes de acuerdo a la serología de la pareja. Fuente: HGOIA 2007 – 2010.

Duración del tratamiento:

El promedio de la duración del tratamiento antirretroviral fue de 17,2 semanas y no existió significancia estadística en cuanto a la duración del mismo al comparar entre las pacientes tuvieron mayor tiempo de tratamiento.

DURACION DEL TRATAMIENTO	PROMEDIO	DESVIACION STD	MINIMO	MAXIMO
SEMANAS	17,2	6,1	13	26

TABLA No 17. Porcentaje de la duración del tratamiento antirretroviral en pacientes embarazadas con VIH/SIDA. Fuente: HGOIA 2010.

CD4 inicial y final:

En forma global el promedio del valor inicial en el número de CD4 fue de 319/ml, mientras que el promedio final se incrementó a 437/ml, lo que quiere decir q existió un incremento de 118/ml que corresponde a una tasa de incremento fue del 27%.

	PROMEDIO	DESVIACION STD	MINIMO	MAXIMO
CD4 INICIAL	319	166	32	820
CD4 FINAL	437	226	83	1170

TABLA No 18. Promedios global del número de CD4 inicial y final en las pacientes estudiadas. Fuente: HGOIA 2010.

Relación entre CD4 inicial y etapa de la enfermedad:

La titulación del CD4 inicial en las pacientes que se encuentran en etapa de SIDA fue menor, la media fue de 180/ml comparado con 397/ml en las pacientes que se encuentran en la etapa de VIH, con una diferencia de 216/ml, esta diferencia es estadísticamente significativas (p menor de 0.05).

VIH – SIDA	Media	N	Desv. típ.	Rango
VIH	397,16	43	139,228	636
SIDA	180,33	24	112,923	404
Total	216,83	67	166,588	788

TABLA No 19. Relación entre medias de CD4 inicial y sus diferencias de acuerdo con la etapa de la enfermedad. Fuente: HGOIA 2010.

Tabla de ANOVA

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
CD 4 Inter- (Combinadas)	724171,552	1	724171,552	42,505	,000
INICIAL grupos					
* VIH – Intra-grupos	1107431,194	65	17037,403		
SIDA Total	1831602,746	66			

Relación entre CD4 final y etapa de la enfermedad

El conteo del CD4 final en las pacientes que se encontraban en etapa de SIDA fue de 240,54/ml comparado con 546,81/ml en las pacientes que están en etapa de VIH, con una diferencia de 306/ml, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p menor de 0.05).

VIH – SIDA	Media	N	Desv. típ.
VIH	546,81	43	193,6592
SIDA	240,54	24	125,3395
Diferencia	306,83	67	152,865

TABLA No 20. Relación promedio del CD4 final con relación con la etapa de la enfermedad. Fuente: HGOIA 2010.

Test de dos muestras de Mann-Whitney/Wilcoxon (Test de Kruskal-Wallis para dos grupos)

H de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado)= 32,1370	
Grados de libertad=	1
Valor p=	0,0000

Luego de la aplicación de la terapia al comparar las diferencias intergrupo se concluye que en pacientes en etapa de VIH la tasa de incremento en el número de células CD4 es del 41,5% mientras que en pacientes que en etapa de SIDA la tasa es solamente del 25%.

ETAPA DE ENFERMEDAD	CD4 FINAL	CD4 INICIAL	DIFERENCIA
VIH	546,81	397,16	149,65
SIDA	240,54	180,33	60,21

TABLA No 21. Relación entre etapa de la enfermedad y diferencias en el incremento del CD4 luego de la terapia antirretroviral. Fuente: HGOIA 2007 – 2010.

En el subgrupo VIH la diferencia es estadísticamente significativa con valor $p < 0.01$ mientras que en el subgrupo VIH no existió diferencia significativa, valores que se expresan en las tablas No 22 y No 23.

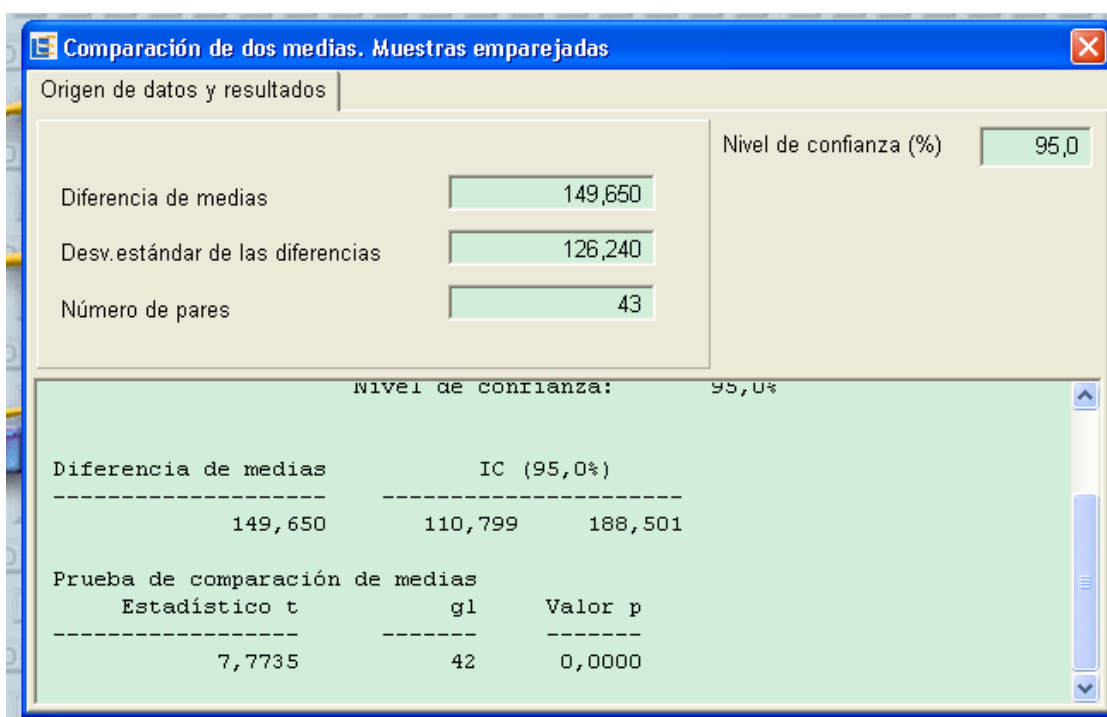


Tabla No 22. Diferencia de medias intragrupo (etapa VIH).

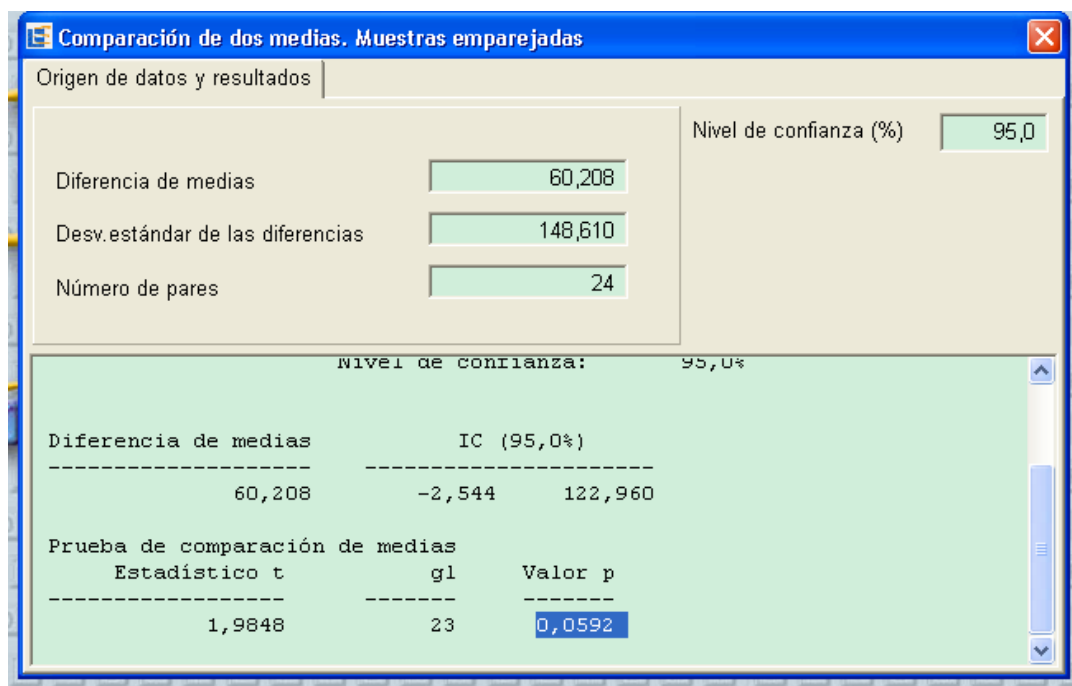


Tabla No 23. Diferencias de medias intragrupo (etapa SIDA).

4.1.4. CARACTERISTICAS DEL RECIEN NACIDO.

Apgar:

La puntuación del Apgar del RN tanto al minuto como a los 5 minutos del nacimiento, el promedio en el primer caso fue de 7/10 y de 8/10.

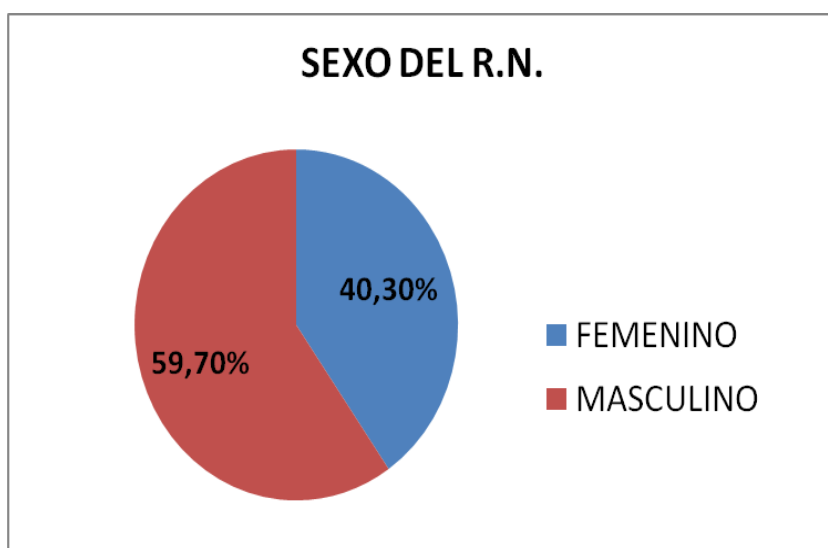
	PROMEDIO	DESVIACIÓN STD	MINIMO	MAXIMO
APGAR 1 minuto	7	0,8	5	9
APGAR 5 minutos	8	0,3	8	10

TABLA No 24. Promedios puntuación APGAR del recién nacido. Fuente: HGOIA 2010.

Sexo del RN:

En cuanto al sexo del RN se pudo encontrar un 59,7% para el sexo masculino y un 40,3% para el sexo femenino.

GRAFICO No 4. Porcentajes del sexo del recién nacido. Fuente: HGOIA 2010.



Peso fetal al nacer:

El valor promedio del peso fetal al nacer fue de 2.735 gramos con un mínimo de 1.340 gramos y un máximo de 3.700 gramos.

PESO FETAL AL NACER	PROMEDIO	DESVIACION STD	MINIMO	MAXIMO
	2.735g	429g	1.340g	3.700g

TABLA No 25. Promedio del peso del recién nacido.

Fuente: HGOIA 2010.

CAPITULO V

DISCUSION:

Numerosos estudios a nivel mundial han sido publicados sobre la transmisión vertical reportando una notable disminución con la aplicación de la profilaxis en las mujeres gestantes, en nuestro país la notificación de pacientes con VIH/SIDA va en aumento lo que nos obliga continuamente a investigar más sobre esta patología y sus consecuencias.

Nuestro estudio solo podía llevarse a cabo en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora debido a que constituye un centro de referencia a nivel nacional y pilar fundamental en cuanto a la aplicación de la terapia antirretroviral en la mujer gestante. Mucha es la evidencia existente sobre la efectividad de la terapia antirretroviral para evitar la transmisión vertical, lo cual se consigue con la disminución de la carga viral a niveles indetectables (39). Sin embargo la titulación del CD4 ha sido poco estudiada en nuestro medio. Autores como Abdel Babikar citan la importancia de instaurar rápidamente la terapia antirretroviral y en el embarazo su profilaxis indicando que existe una relación inversa entre el último CD4 y el riesgo de sida o muerte con un evento 10 veces mayor cuando la titulación de CD4 es <200 (41).

Asimismo en un estudio de cohorte colaborativo Europeo con seguimiento de 6 años se analizaron las consecuencias de iniciar terapia ARV como lo recomiendan las principales guías de tratamiento con $CD4 < 350$ cel./mm³ se pudo observar que el retraso en el inicio con $CD4 < 350$ parece estar asociado a un mayor riesgo de desarrollo de sida y a un riesgo (menos intenso) a muerte (43) por lo que se recomienda Iniciar tratamiento, en lugar de

diferir, en personas con $CD4 > 500$, ya que está asociado a una mejoría significativa en la sobrevida (43).

El objetivo principal de este estudio fue determinar el efecto de la terapia antirretroviral en el número del CD4, el promedio inicial global fue de 319/mm³, mientras que el promedio final fue de 437/mm³, lo que demuestra un incremento de 118/mm³ lo que corresponde a una tasa de incremento del 27%. En nuestro país no existen datos al respecto.

Cuando asociamos la titulación del CD4 con la etapa de la enfermedad se observó que mientras mas avanzada la infección menor es el recuento del CD4, la media en pacientes en etapa de SIDA fue de 180/mm³ comparado con 397/mm³ de las pacientes que se encuentran en la etapa de VIH; la diferencia fue de 217/ml, la misma que fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). La tasa de incremento en el CD4 luego de la terapia fue de 45,1% para la etapa de VIH y de 25% en la de etapa de SIDA. Los resultados del análisis intragrupo (VIH/SIDA) demuestran la importancia de iniciar la terapia antirretroviral lo más pronto, además tomar en cuenta que en el grupo de pacientes en etapa de VIH se consigue incremento notable en el CD4 y se concluye que si partimos de una titulación alta de CD4 los resultados finales serán mejores.

Al realizar el análisis del perfil demográfico de las pacientes se pudo constatar que la población más afectada está entre los 20 a 49 años que corresponde a la población económicamente activa y que la mayor concentración se encuentra en obreros, amas de casa (76%) y comerciantes lo que coincide con los datos proporcionados por el programa nacional de VIH/SIDA (1).

La edad gestacional al momento de la cesárea tuvo como promedio las 37 semanas como indican las normas internacionales (38), éstas variantes se deben a que en algunos casos se

presentaron complicaciones como labor de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas o porque la paciente tardó en acudir a su ingreso para la cesárea electiva.

La problemática social de la gestante con VIH/SIDA se refleja al analizar el estado serológico de su pareja, pues el 28,4% lo desconoce, en muchos de los casos esto se explica por el tipo de unión de la pareja o el abandono de la misma al conocer su estado.

En general la mayoría de las pacientes no presentaron comorbilidades, sin embargo la patología asociada más frecuente fue la infección por HPV que concuerda con la bibliografía actual, éste constituyó el 17,9% además se registró el 6% para Lesión Intraepitelial (LIE) de alto y bajo grado detectados en colposcopia o mediante resultado de histopatología, hallazgos que tienen relación directa con la citada infección (44).

Según la norma en cuanto a la esterilización quirúrgica durante la cesárea electiva el médico puede ofertar el procedimiento en mención pero la paciente debe dar su total consentimiento de forma libre y voluntaria (45), éste concepto ha tenido diversidad de criterio en la actualidad debido a la alta eficacia de la terapia antirretroviral. En nuestro estudio el 85,1% de las pacientes aceptaron el procedimiento mientras que el 14,9% no aceptó, es importante conocer que el 25% fueron pacientes primigestas.

Variables analizadas del RN permiten corroborar que la terapia antirretroviral no influye en la puntuación del Apgar tanto al minuto como a los 5 minutos del nacimiento, los promedios fueron de 7/10 y de 8/10 respectivamente; de igual forma en cuanto al peso del RN, cuyo promedio fue de 2.735g no demostró relación entre la aplicación de la terapia y su resultado cuyo valor promedio está dentro de los parámetros considerados normales.

Finalmente se puede concluir que la detección precoz de la infección por VIH es la intervención de mayor efectividad para reducir la transmisión vertical, el cumplimiento del screening en gestantes es fundamental pues un diagnóstico oportuno nos permite aplicar la terapia antirretroviral en forma temprana (44).

La principal limitación metodológica encontrada en el presente estudio fue el manejo de una muestra pequeña debido al no cumplimiento de los criterios de inclusión.

CONCLUSIONES:

1. Entre los años 2007 y 2010 se registraron 152 mujeres gestantes que tuvieron diagnóstico confirmado de VIH e iniciaron tratamiento antirretroviral en el HGOIA, el 64,2% de las pacientes recibieron la terapia únicamente como profilaxis para la transmisión vertical.
2. El HGOIA aportó con el 83,6% de las pacientes estudiadas, el resto fueron referidas desde los hospitales generales, centros de salud de Quito y de provincia. El 6% de las pacientes bajo terapia antirretroviral tuvieron diferente nacionalidad.
3. El promedio de edad fue de 24 años, con edades entre 15 y 36 años que comprenden mayor riesgo si anotamos que se encuentran inmersas las mujeres adolescentes.
4. La duración del tratamiento antirretroviral tuvo fluctuaciones entre 6 y 26 semanas, teniendo un promedio de 17 semanas, mientras más temprano sea el diagnóstico de en una mujer gestante más pronto se dará inicio a la profilaxis para la transmisión vertical esperando encontrar mejores valores de CD4 inicial.
5. La tasa de incremento global en el número de células CD4 luego de la administración de la terapia antirretroviral fue del 27%.
6. En pacientes en etapa de VIH la tasa de incremento es del 41,5% comparada con el 25% en pacientes en etapa de SIDA, es decir es inversamente proporcional en relación a la etapa de la enfermedad.

7. El promedio de hospitalización para el manejo de las pacientes que incluye su ingreso para la administración de Zidovudina endovenosa previa a la realización de la cesárea electiva y el cuidado postoperatorio es de 7 días.
8. La cesárea electiva se la realiza en promedio a las 37 semanas salvo complicaciones que se pudieran presentar, la única complicación asociada a este procedimiento fue la infección de la herida quirúrgica; la esterilización quirúrgica es aceptada por la gran mayoría de las pacientes gestantes con VIH/SIDA.
9. La patología asociada mas frecuente en este grupo de pacientes constituye la infección por HPV lo que demuestra que se debe enfatizar la prevención de las ITS.
10. La puntuación de APGAR en el recién nacido no tiene variaciones al recibir terapia antirretroviral, el sexo masculino fue mas frecuente en el recién nacido en esta muestra y el promedio del peso al nacer fue 2735g.

RECOMENDACIONES:

1. Se debe contar en todas las maternidades con tests de diagnóstico rápido para la detección de urgencia de la infección por VIH.
2. Promover diagnóstico de infección por VIH más temprano.
3. Tratamiento Antirretroviral más temprano.
4. El embarazo en mujeres con VIH/SIDA debe ser controlado en centros de Alto Riesgo Obstétrico en estrecha coordinación con los Centros de Atención de adultos y pediátricos.
5. Es fundamental el inicio temprano de la terapia antirretroviral en la mujer gestante, mientras más pronto sea su inicio mejores resultados se obtienen en el conteo de CD4.
6. En mujeres sin requerimiento de TAR cuya única indicación es la profilaxis de la transmisión vertical se debe: medir siempre CD4 y Carga viral basales antes del inicio de la terapia antirretroviral, iniciarla con tres drogas, dos análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa (AZT y 3TC) junto con un inhibidor de proteasa busteado (Lopinavir más Ritonavir) que suministra el Ministerio de Salud Pública.
7. Invertir en programas que aseguren un monitoreo de personas más estratégico, para evitar fallos en terapia por falta adherencia y efectos secundarios
8. Debe procurarse, en la medida de lo posible, la inclusión de AZT como uno de los componentes de la TAR y evitar el uso de Didanosina y Efavirenz.

9. En general se recomienda la cesárea electiva a las 37 semanas de gestación en embarazadas con VIH/SIDA para coordinar efectivamente la administración de la medicación intraparto.
10. Se debe ofertar a la paciente embarazada con VIH/SIDA la realización de la esterilización quirúrgica voluntaria como método anticonceptivo seguro y promover el uso del preservativo.
11. La lactancia materna exclusiva o mixta debe prohibirse siempre en madres con VIH/SIDA.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Situación de la epidemia en el Ecuador. PROGRAMA NACIONAL VIH/SIDA. 1º de Diciembre del 2009.
- 2) HOWARD, Minkoff MDa. The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression. En AJOG Pages 552-559 (August 2003).
- 3) VALDES, Enrique. VIH-SIDA Y EMBARAZO: ACTUALIZACION Y REALIDAD En CHILE. REV CHIL OBSTET GINECOL 2002; 67(2): 160-166.
- 4) JENNIFER, H. Tai. Pregnancy and HIV Disease Progression during the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. En The Journal of Infectious Diseases 2007;196:1044–1052.
- 5) CHAMA, C.M. Normal CD4 T-lymphocyte baseline in healthy HIV-negative pregnant women. Journal of Ostetrics and Gynecologic 2009, Vol. 29, No. 8, Pages.
- 6) Entrenamiento sobre el SIDA de Nuevo México del Centro de Ciencias de Salud de la Universidad de Nuevo México. Análisis de células CD4 en La Infored SID. Disponible en: webmaster@aidsinfonet.org.
- 7) POLO, Rosa. EMBARAZO E INFECCIÓN VIH, Guía práctica sobre embarazo en mujeres infectadas por VIH. Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA, Madrid 2007. Disponible en www.publicaciones-isp.org/productos/f246.pdf
- 8) PROTOCOLO PARA LA PROFILAXIS DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH EN OBSTETRICIA Sección de Medicina Prenatal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Son Dureta. Noviembre 2001.

- 9) Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. CUARTA EDICIÓN. México 2009. Secretaria de Salud. Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida CONASIDA.
- 10) García PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med 1999;341:394-402.
- 11) Schwartz DA, Sungkarat S, Shaffer N, Laosakkitiboran J, Supapol W, Charoenpanich P, et al. Placental abnormalities associated with human immunodeficiency virus type 1 infection and perinatal transmission in Bangkok, Thailand. J Infect Dis 2000;182:1652-7.
- 12) French R, Brocklehurst P. The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV: a systematic review of the literature and meta-analysis. Br J Obstet Gynecol 1998;105:827-35.
- 13) Emilio Pujol de la Llave y col. EMBARAZO E INFECCIÓN VIH, Informe VIH . España. 2003.
- 14) DeCok KM, Fowler MG, Mernier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. JAMA 2000;283:1175.
- 15) Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del SIDA en España. Informe Semestral nº 12002.
- 16) Connor EM, Perling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immune deficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994;331:1173-1180.

- 17) Agentes Antirretrovirales I, Boletín CIME 2009; Hospital Garrahan, Disp: <http://www.garrahan.gov.ar/cime/boletines/alfabeto.htm>.
- 18) Tratamientos para las mujeres embarazadas infectadas por el VIH. www.aidsinfo.nih.gov/infoSIDA.
- 19) Guay LM, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose Nevirapina compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVINET 012 randomized trial. Lancet 1999;354:795-802.
- 20) Gray J. Study: early and late efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa - 9-14 July 2000.
- 21) Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M, et al. Safety of the maternal infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. AIDS 1998;12:1805-13.
- 22) NORMA DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH Elaborada por el Área de Atención Integral Comisión Nacional del SIDA Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud. Agosto 2005.
- 23) Comisión Nacional del SIDA. Boletín Epidemiológico VIH/SIDA Nº 15 Diciembre de 2003.
- 24) DHHS Panel on Antiretroviral Therapy Guidelines for Adults and Adolescents 2007. "Notice on Nelfinavir PDA Pfizer. September 2007.
- 25) ONUSIDA/ OMS. Situación de la epidemia de SIDA. Diciembre de 2004. <http://www.unaids.org>.

- 26) SALCEDO, Salvador, Profilaxis intraparto de la transmisión vertical. Hospital Materno Infantil Vall D' Hebrón. Barcelona 2007.
- 27) Steinbrook R. The AIDS Epidemic in 2004. N Engl J Med 2004; 351: 115 – 117.
- 28) Gray J en representation PETRA Trial Study Team. The PETRA study: early and late efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa - 9-14 July 2000.
- 29) LOPEZ Vilchez, Ma Angeles. Transmisión vertical del VIH en nuestro medio en la época de las posibilidades terapéutico preventiva para minimizarlo. Departamento de Pediatría, Gineco-Obstetricia de la Universidad Autónoma de Barcelona. Julio 2006.
- 30) Sterne et al, Eficacia a largo plazo de terapia antirretroviral potente en prevención de SIDA y muerte, estudio prospectivo The Lancet 2005 Jul 30 Ago 5; 366(9483): 346-7.
- 31) Brocklehurst et al. Antirretrovirales para reducir el riesgo de transmisión madre-hijo de la infección VIH. Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2006 Issue 2.
- 32) Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M, et al. Safety of the maternal infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. AIDS 1998;12:1805-13.
- 33) Drug Resistance Mutations Group. Update on drug resistance mutations in HIV-1. Topics in HIV Medicine 2001; 9:6.
- 34) JORDAN et al. Revisión sistemática y meta-análisis de evidencia de números crecientes de fármacos antirretrovirales en terapias combinadas. BMJ. 2002; 324:757.

- 35) AIDS Research and Therapy, 2006; 3:11-11. Uso de efavirenz durante el embarazo y para las mujeres de edad fértil.
- 36) NOGALES M.C, Estudio de Resistencia mediante el sistema de genotipificación TRUGENE HIV-1 Y análisis de concordancia entre algoritmos basados en reglas y el fenotipo virtual. *Enferm Infecc Microbiol Clinc, Sevilla* 2005 Mar; 23(3): 149-55.
- 37) QUIAN, Jorge. Evaluación de la quimioprofilaxis con zidovudine en la mujer embarazada VIH (+) y su hijo (Uruguay) *Rev. chil. pediatr.* v.72 n.1 Santiago ene. 2001
- 38) BOER K, La cesárea electiva previene la transmisión materno-infantil del VIH. *HIV MEDICINE* 11(6): 368-378; julio de 2010. Centro: Universidad College de Londres (Inglaterra).
- 40) HERRERA Gisela, Optimizar el tratamiento antirretroviral, *Costa Rica*. Especialista en Infectología *CONCASIDA 2010*.
- 41) BABIKAR Abdel 5 IAS Cape Town 2009.
- 42) STERNE Jonathan y col. Universidad de Bristol UK, Toronto, CROI 2009.
- 43) KITAHATA Mari, North America AIDS Effect of early versus deferred Antiretroviral Therapy for HIV and Survival. Cohort Collaboration on Research and Design NA-ACCORD CROI 2009.
- 44) DHHS Guidelines, Nov 2008. <http://AIDSinfo.vih.gov> (updated Nov 2008) Recommendations from GESIDA/SEFH/PNS to improve adherence to antiviral treatment updated June 2008; <http://www.gesida.seimc.org/>).
- 45) Ligadura de trompas contra el SIDA. Namibia. 2008 www.ipslatam.net/interna.asp.

